

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/051340

International filing date: 23 March 2005 (23.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: ES
Number: P 200400740
Filing date: 25 March 2004 (25.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 23 May 2005 (23.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



Oficina Española
de Patentes y Marcas

EPO - DG 1

02. 05. 2005

EP/05/51340

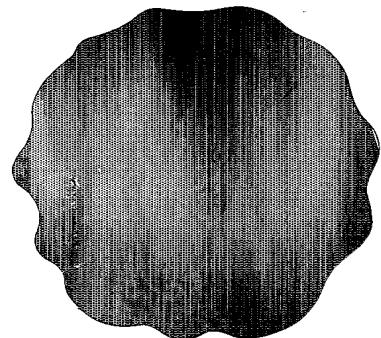
(82)

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE DE INVENCIÓN número P200400740, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 2004-03-25.

INDICACIÓN DE PRIORIDAD: El código del país con el número de su solicitud de prioridad, que ha de utilizarse para la presentación de solicitudes en otros países en virtud del Convenio de París, es: ES200400740.

Madrid, 8 de Abril de 2005



El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica

P.D.

ANA M^a REDONDO MÍNGUEZ



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA

Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

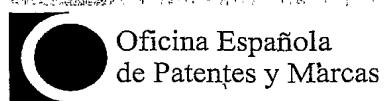
NUMERO DE SOLICITUD

2200400740

(1) MODALIDAD: <input checked="" type="checkbox"/> PATENTE DE INVENCIÓN <input type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD		4 MAR 25 13:11						
(2) TIPO DE SOLICITUD: <input type="checkbox"/> ADICIÓN A LA PATENTE <input type="checkbox"/> SOLICITUD DIVISIONAL <input type="checkbox"/> CAMBIO DE MODALIDAD <input type="checkbox"/> TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA <input type="checkbox"/> PCT: ENTRADA FASE NACIONAL		(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN: MODALIDAD Nº SOLICITUD FECHA SOLICITUD						
(5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL FERRER INTERNACIONAL, S.A.		NOMBRE		NACIONALIDAD ESPAÑOLA	CÓDIGO PAÍS ES	DNI/CIF A08041162	CNAE	PYME
(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE: DOMICILIO GRAN VIA CARLOS III, 94 LOCALIDAD BARCELONA PROVINCIA BARCELONA PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA NACIONALIDAD ESPAÑOLA		TELÉFONO FAX CORREO ELECTRÓNICO CÓDIGO POSTAL 08028 CÓDIGO PAÍS ES CÓDIGO PAÍS ES						
(7) INVENTOR (ES): 1/3 ROMERO VIDAL 2/3 GUERRERO MARTINEZ 3/3 GUGLIETTA		APELLIDOS		NOMBRE ALFONSO MARTA ANTONIO	NACIONALIDAD ESPAÑOLA ESPAÑOLA ITALIANA	CÓDIGO PAÍS ES ES IT		
(8) <input type="checkbox"/> EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR <input checked="" type="checkbox"/> EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR		(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO: <input type="checkbox"/> INVENC. LABORAL <input checked="" type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESIÓN						
(10) TÍTULO DE LA INVENCIÓN: COMPOSICIONES DIURETICAS DE LIBERACION PROLONGADA								
(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA: <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO								
(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR								
(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD: PAÍS DE ORIGEN CÓDIGO PAÍS NÚMERO FECHA								
(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES <input type="checkbox"/>								
(15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNASE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES) CIVANTO VILLAR, ALICIA (572-X) JUAN RAMON JIMENEZ, 22. 28036 MADRID								
(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN: <input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCIÓN Nº DE PÁGINAS: 11 <input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN <input checked="" type="checkbox"/> Nº DE REIVINDICACIONES: 3 <input checked="" type="checkbox"/> JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD <input checked="" type="checkbox"/> DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS: 4 <input type="checkbox"/> HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA <input type="checkbox"/> LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS: <input type="checkbox"/> PRUEBAS DE LOS DIBUJOS <input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN <input type="checkbox"/> CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN <input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD <input type="checkbox"/> OTROS: <input type="checkbox"/> TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD						FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE 		
NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN: Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.						(VER COMUNICACIÓN)		
						FIRMA DEL FUNCIONARIO 		



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Composiciones diuréticas de liberación prolongada, que comprenden el principio activo Torasemida, las cuales suponen una gran ventaja al evitar las molestias urgencias urinarias causadas por las composiciones convencionales de liberación inmediata.

NÚMERO DE SOLICITUD

P200400740

FECHA DE PRESENTACIÓN

GRÁFICO



(12)

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

DATOS DE PRIORIDAD			(21) NÚMERO DE SOLICITUD P200400740
(31) NÚMERO	(32) FECHA	(33) PAÍS	(22) FECHA DE PRESENTACIÓN 25 MAR. 2004
(71) SOLICITANTE (S) FERRER INTERNACIONAL, S.A.			(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
DOMICILIO 08028 BARCELONA, Gran Vía Carlos III, 94.-			NACIONALIDAD ESPAÑOLA
(72) INVENTOR (ES) Alfonso Romero Vidal, Marta Guerrero Martínez y Antonio Guglietta, los cuales han cedido todos sus derechos a la entidad solicitante			
(51) Int. Cl.		GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)	
(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN COMPOSICIONES DIURETICAS DE LIBERACION PROLONGADA			
(57) RESUMEN			
<p>Composiciones diuréticas de liberación prolongada, que comprenden el principio activo Torasemida, las cuales suponen una gran ventaja al evitar las molestias urgencias urinarias causadas por las composiciones convencionales de liberación inmediata.</p>			

COMPOSICIONES DIURETICAS DE LIBERACION PROLONGADA**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere a composiciones diuréticas de liberación prolongada que comprenden el principio activo Torasemida.

Breve descripción de las figuras

10 La Fig. 1 muestra las curvas del porcentaje de liberación (valores acumulativos) del principio activo Torasemida *in vitro* comparativamente para comprimidos de liberación inmediata (LI) y comprimidos de liberación prolongada (LP) correspondientes al Ejemplo 8.

15 La Fig. 2 muestra las curvas del porcentaje de liberación del principio activo Torasemida *in vitro* comparativamente para comprimidos de liberación inmediata (LI) y comprimidos de liberación prolongada (LP) correspondientes al Ejemplo 8.

20 La Fig. 3 muestra las curvas de las concentraciones plasmáticas en humanos obtenidas después de la administración del principio activo Torasemida comparativamente para comprimidos de liberación inmediata (LI) y comprimidos de liberación prolongada (LP) correspondientes al Ejemplo 8.

25 La Fig. 4 muestra las curvas del número de urgencias urinarias sobre el tiempo en humanos causadas por la administración del principio activo Torasemida comparativamente para comprimidos de liberación inmediata

(LI) y comprimidos de liberación prolongada (LP) correspondientes al Ejemplo 8.

Antecedentes de la invención

5

La Torasemida (patente US 4018929) es un potente agente diurético ampliamente empleado en clínica. Actúa principalmente inhibiendo la reabsorción de sodio en la porción ascendente del asa de Henle (Puschett JB and Jordan LL. *Mode of action of Torasemide in man. Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology.* 1990;8(1):7-13). Interfiere con la bomba $\text{Na}^+2\text{Cl}^-\text{K}^+$ en la porción luminal de la membrana celular y bloquea la conductancia basolateral ligada a cloro (Greger R. *Inhibition of active NaCl reabsortion in the thick ascending limb of the loop of Henle by Torasemide. Arzneim Forsch./Drug Res.* 1988;38(1):151-155).

20

25

30

La Torasemida tiene una biodisponibilidad del 80-90% tras su administración oral presentando una cinética lineal y una vida media de eliminación de 3-4 horas. El perfil farmacocinético se caracteriza entonces por un pico máximo de concentraciones plasmáticas (C_{\max}) que se alcanza en un periodo bastante corto de tiempo (t_{\max} de aproximadamente 1 hora) y por una eliminación rápida ($t_{\frac{1}{2}}$ de aproximadamente 3-4 horas) (Neugebauer G, Besenfelder E and Möllendorf E. *Pharmacokinetics and metabolism of Torasemide in man. Arzneim Forsch./Drug Res.* 1988;38(1):164-166). Presenta una relación dosis-respuesta lineal a dosis desde 2.5 a 20 mg para el volumen urinario. La excreción de sodio tiene un efecto mínimo sobre el potasio (Scheen AJ. *Dose-response curve of Torasemide in healthy volunteers. Arzneim Forsch./Drug Res.* 1988;38(1):156-159; Barr WH et al.

Torasemide dose-proportionality of pharmacokinetics and pharmacodynamics. Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology. 1990;8(1):29-37). Los efectos máximos sobre la eliminación de orina y electrolitos se observan 5 aproximadamente a las 2 horas tras la administración oral (Lesne M. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in healthy volunteers. *Arzneim Forsch./Drug Res.* 1988;38(1):160-163). Clínicamente todos estos efectos se manifiestan como una 10 diuresis aguda y por episodios de urgencia urinaria y discomfort suprapúbico (Lambe R, Kennedy O, Kenny M and Darragh A. Study of tolerance and diuretic properties of torasemide following oral or intravenous administration to healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31(Suppl):9-15 14).

Por tanto, supone una gran ventaja disponer de 20 composiciones de Torasemida que eviten las molestas urgencias urinarias causadas por las composiciones convencionales de liberación inmediata.

Objeto de la invención

Un objeto de la presente invención es proveer composiciones 25 diuréticas que proporcionen unos niveles plasmáticos de Torasemida más constantes, evitándose de esta manera el pico inicial y proporcionando un perfil cinético con menos fluctuaciones y unos niveles más sostenidos. Con ello se reduce la frecuencia de episodios de urgencias urinarias, 30 lo cual redunda en una mayor comodidad para los pacientes que precisan tratamiento con Torasemida.

Resumen de la invención

Las composiciones de la presente invención comprenden el principio activo Torasemida y un excipiente elegido entre los polímeros capaces de formar matrices. Dichos polímeros pueden ser acrílicos, celulósicos, de behenato de glicerilo, de goma guar, de goma xantana, de quitosano, de gelatina, de alcohol polivinílico y similares. En cada composición puede emplearse un solo polímero o una mezcla de ellos. Otros componentes que completan las composiciones de la presente invención son los excipientes habituales en tecnología farmacéutica y comprenden diluyentes, tales como la lactosa, las celulosas, el mannitol, el fosfato cálcico y similares, así como sus mezclas; productos con acción tanto aglutinante como disgregante, tales como el Aerosil® 200, los almidones, y similares, así como sus mezclas; lubricantes tales como el estearato magnésico, el talco, y similares, así como sus mezclas. Por regla general, las composiciones de la presente invención contienen el principio activo en una proporción del 0.5 al 20% y el polímero formador de matrices en una proporción del 1 al 40%.

Las composiciones de la presente invención son comprimidos para administración oral.

Las composiciones de la presente invención mantienen la diuresis en un tiempo máximo de 24 horas, preferentemente en las primeras 12 horas, evitándose así posibles problemas de nicturia. La C_{max} de los niveles plasmáticos obtenida después de la administración de las composiciones es mínima, de tal manera que se evita la molesta urgencia

urinaria que provocan las composiciones de liberación inmediata.

Descripción detallada de la invención

5

El principio activo Torasemida se encuentra en los comprimidos de la presente invención en cantidades de 0.5 a 20 mg. En la práctica se prefieren las dosis de 5, 10 y 20 mg por comprimido. Los polímeros formadores de matrices se eligen entre los grupos siguientes: 1. polímeros acrílicos elegidos entre el Carbopol® (carbómero, que es un polímero del ácido acrílico), el Kollicoat® (que es un copolímero del ácido metacrílico), y sus análogos y derivados; 2. polímeros celulósicos elegidos entre el Methocel® (hidroxipropilmetilcelulosa), la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica, el Natrosol® (hidroxietilcelulosa) y sus análogos y derivados; 3. Compritol® (behenato de glicerilo); 4. Meyprogat® (goma guar) y sus análogos y derivados; 5. goma xantana; 6. quitosano; 7. gelatina; y 8. alcohol polivinílico y sus derivados.

Las composiciones de la presente invención contienen el principio activo en una proporción del 0.5 al 20% y el polímero formador de matrices en una proporción del 1 al 40%. Se ha encontrado que el polímero formador de matrices más conveniente es la goma guar, preferentemente en una proporción del 4%. Sin embargo, otros polímeros formadores de matrices pueden ser empleados en las composiciones. Sus proporciones pueden variar en un margen relativamente amplio. Así, el Carbopol® se formula en concentraciones del 1 al 20%, preferentemente el 10%, el Methocel® en concentraciones del 1 al 50%, preferentemente el 40%, el

Natrosol® y el Compritol® en concentraciones del 1 al 40%, preferentemente el 20%, el Kollicoat® en concentraciones del 1 al 40%, preferentemente el 15% y el Meyprogat® en concentraciones del 1 al 40%, preferentemente el 4%.

5

Los comprimidos de la presente invención se fabrican con los procedimientos habituales de la tecnología farmacéutica por compresión directa o por granulación húmeda, de tal manera que la humedad del granulado seco resultante es 10 inferior al 10 %.

Una vez obtenidos los comprimidos de la presente invención, se someten a un test de disolución *in vitro*. Para ello se utiliza un aparato de palas del número 2 según las 15 especificaciones descritas en la US Pharmacopea, a 50 rpm.

Para obtener los perfiles de disolución que simulen mejor las condiciones fisiológicas, el test se realiza en las primeras 2 horas a pH 1 y el resto del ensayo a pH 6.8. Los 20 resultados obtenidos se muestran en las Figuras 1 y 2. Así, la Fig. 1 es la curva acumulativa de los valores de cesión del principio activo Torasemida y la Fig. 2 expresa los resultados de cesión de manera puntual.

25

La presente invención se ilustra, pero no se limita, a los siguientes ejemplos.

30

Ejemplo 1: Comprimidos de 5 mg de Torasemida con Carbopol® y un peso total de 85 mg

5	Torasemida	5.0 mg
	Carbopol 940®	10.0 mg
	Lactosa	48.0 mg
	Esteárate de magnesio	0.3 mg
	Aerosil® 200	0.5 mg
10	Manitol csp	85 mg

Ejemplo 2: Comprimidos de 5 mg de Torasemida con Methocel® y un peso total de 100 mg

15	Torasemida	5.0 mg
	Methocel K 15 M®	40.0 mg
	Lactosa	18.0 mg
	Almidón de maíz	36.2 mg
20	Almidón pregelatinizado	0.3 mg
	Aerosil® 200	0.5 mg

Ejemplo 3: Comprimidos de 5 mg de Torasemida con Natrosol® y un peso total de 85 mg

25	Torasemida	5.0 mg
	Natrosol HX®	20.0 mg
	Esteárate de magnesio	0.3 mg
	Aerosil® 200	0.5 mg
30	Celulosa microcristalina csp	85 mg

Ejemplo 4: Comprimidos de 5 mg de Torasemida con Compritol® y un peso total de 100 mg

	Torasemida	5.0 mg
5	Compritol 888®	20.0 mg
	Lactosa	38.0 mg
	Almidón de maíz	36.2 mg
	Estearato de magnesio	0.3 mg
	Talco	0.5 mg

10

Ejemplo 5: Comprimidos de 10 mg de Torasemida con Kollicoat® y un peso total de 85 mg

15	Torasemida	10.0 mg
	Kollicoat® SR 30 D	30.0 mg
	Estearato de magnesio	0.6 mg
	Talco	1.0 mg
	Fosfato cálcico csp	85 mg

20

Ejemplo 6: Comprimidos de 5 mg de Torasemida con Meyprogat® y un peso total de 100 mg

25	Torasemida	5.0 mg
	Meyprogat® 90	4.0 mg
	Lactosa	54.0 mg
	Almidón de maíz	36.2 mg
	Estearato de magnesio	0.3 mg
30	Aerosil® 200	0.5 mg

Ejemplo 7: Comprimidos de 5 mg de Torasemida con Meyprogat® y un peso total de 85 mg

	Torasemida	5.0 mg
5	Meyprogat® 90	3.4 mg
	Almidón de maíz	30.77 mg
	Aerosil® 200	0.42 mg
	Estearato de magnesio	0.25 mg
	Lactosa	45.16 mg

10

Ejemplo 8: Comprimidos de 10 mg de Torasemida con Meyprogat® y un peso total de 170 mg

15	Torasemida	10.0 mg
	Meyprogat® 90	6.8 mg
	Almidón de maíz	61.54 mg
	Aerosil® 200	0.85 mg
	Estearato de magnesio	0.51 mg
20	Lactosa	90.30 mg

Ejemplo 9: Comprimidos de 20 mg de Torasemida con Meyprogat® y un peso total de 340 mg

25	Torasemida	20.0 mg
	Meyprogat® 90	13.6 mg
	Almidón de maíz	123.08 mg
	Aerosil® 200	1.70 mg
30	Estearato de magnesio	1.02 mg
	Lactosa	180.6 mg

Ejemplo 10: Estudio farmacocinético en humanos

Se realizó un ensayo clínico randomizado en un grupo de 10 voluntarios sanos a los que se administró de forma cruzada 5 un comprimido de 10 mg de Torasemida de liberación prolongada del Ejemplo 8 y otro comprimido comercial de 10 mg de Torasemida de liberación inmediata (Sutril®, Novag, España). La administración de los dos comprimidos se realizó con un intervalo de separación de 1 semana. La 10 composición de Torasemida de liberación prolongada presentó un menor pico de niveles plasmáticos (C_{max}), alcanzados menos agudamente (t_{max}) con unos niveles más sostenidos y con menos fluctuaciones (Fig. 3). La composición de liberación prolongada produjo una menor frecuencia de 15 episodios de diuresis aguda que la de liberación inmediata (Fig. 4).

Estos datos demuestran que las composiciones de Torasemida de la presente invención producen un menor pico de niveles 20 plasmáticos y menos fluctuaciones que la composición de liberación inmediata habitual. Además, la Torasemida de liberación prolongada produce un menor número de episodios de urgencias miccionales.

REIVINDICACIONES

1. Composiciones de liberación prolongada que comprenden el principio activo Torasemida y un polímero formador de matrices.

5 2. Composiciones de liberación prolongada según la reivindicación 1, donde dichas composiciones son comprimidos para administración oral.

10

3. Composiciones de liberación prolongada según las reivindicaciones anteriores, donde el polímero formador de matrices se elige del grupo formado por los acrílicos, los celulósicos, los de behenato de glicerilo, los de goma guar, los de goma xantana, los de quitosano, los de gelatina, los de alcohol polivinílico, y similares, y sus mezclas.

15

4. Composiciones de liberación prolongada según la reivindicación 3, donde el polímero formador de matrices del grupo de los acrílicos se escoge entre los polímeros del ácido acrílico y sus derivados, y similares, y sus mezclas.

20

25 5. Composiciones de liberación prolongada según la reivindicación 3, donde el polímero formador de matrices del grupo de los celulósicos se escoge entre la hidroxipropilmetilcelulosa, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, y similares, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus mezclas.

30

6. Composiciones de liberación prolongada según la reivindicación 3, donde el polímero formador de matrices es goma guar.
- 5 7. Composiciones de liberación prolongada según las reivindicaciones anteriores donde la Torasemida se encuentra en una proporción del 0.5 al 20 %.
- 10 8. Composiciones de liberación prolongada según la reivindicación 7, donde la Torasemida se encuentra en una proporción del 4 al 10 %.
- 15 9. Composiciones de liberación prolongada según las reivindicaciones anteriores donde los polímeros formadores de matrices se encuentran en una proporción del 1 al 50 %.
- 20 10. Composiciones de liberación prolongada según la reivindicación 9, donde los polímeros formadores de matrices se encuentran en una proporción del 2 al 40%.
- 25 11. Composiciones de liberación prolongada según las reivindicaciones anteriores que comprenden además uno o más excipientes elegidos entre diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, y similares.
- 30 12. Composiciones de liberación prolongada según la reivindicación 11, donde los diluyentes se escogen entre la lactosa, las celulosas, el manitol, el fosfato cálcico, y similares, y sus mezclas.

13. Composiciones de liberación prolongada según la reivindicación 11, donde los aglutinantes se escogen entre el Aerosil® 200, los almidones, y similares, y sus mezclas.

5

14. Composiciones de liberación prolongada según la reivindicación 11, donde los disgregantes se escogen entre el Aerosil® 200, los almidones, y similares, y sus mezclas.

10

15. Composiciones de liberación prolongada según la reivindicación 11, donde los lubricantes se escogen entre el estearato magnésico, el talco, y similares, y sus mezclas.

15

Fig. 1

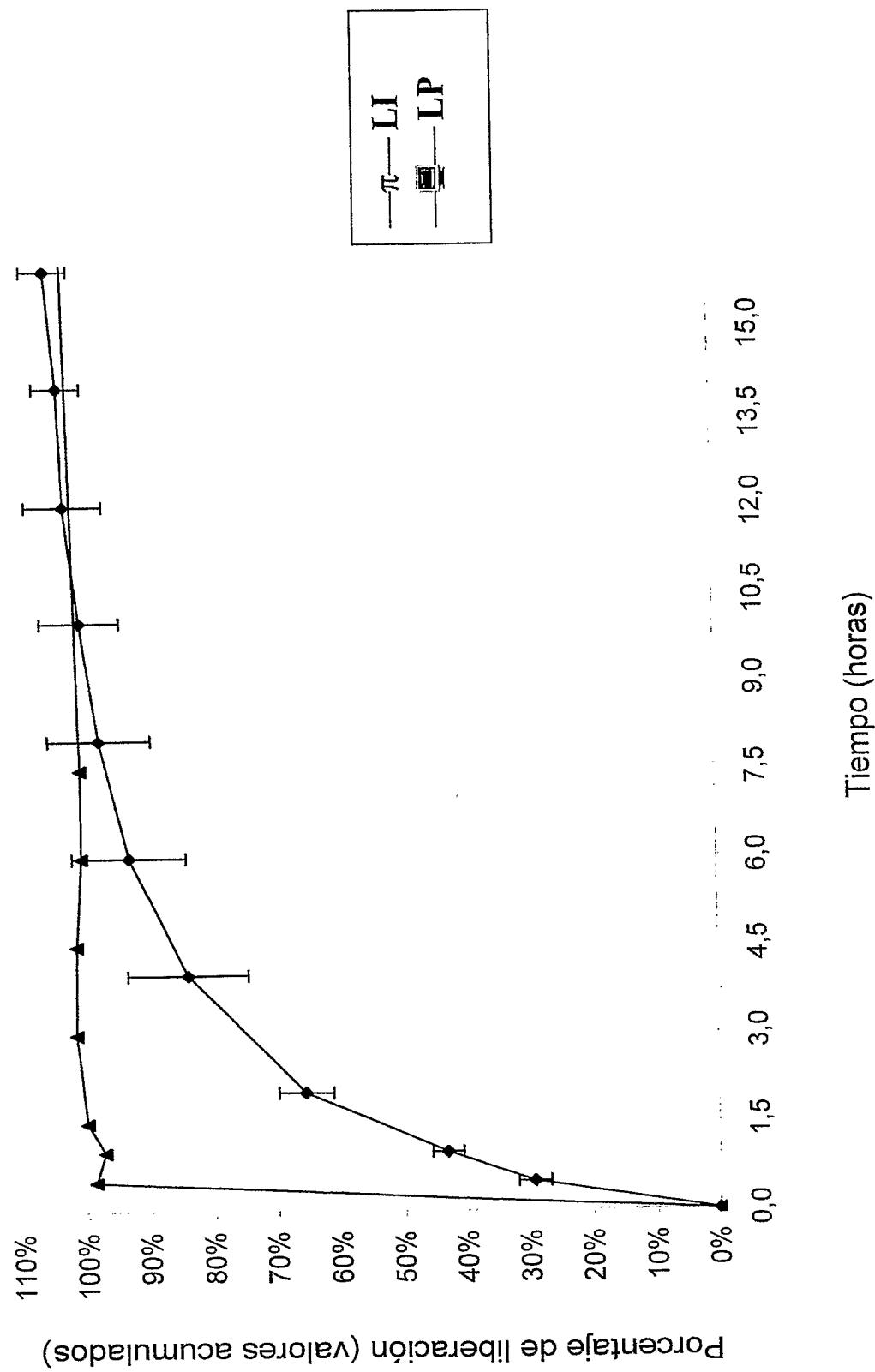


Fig. 2

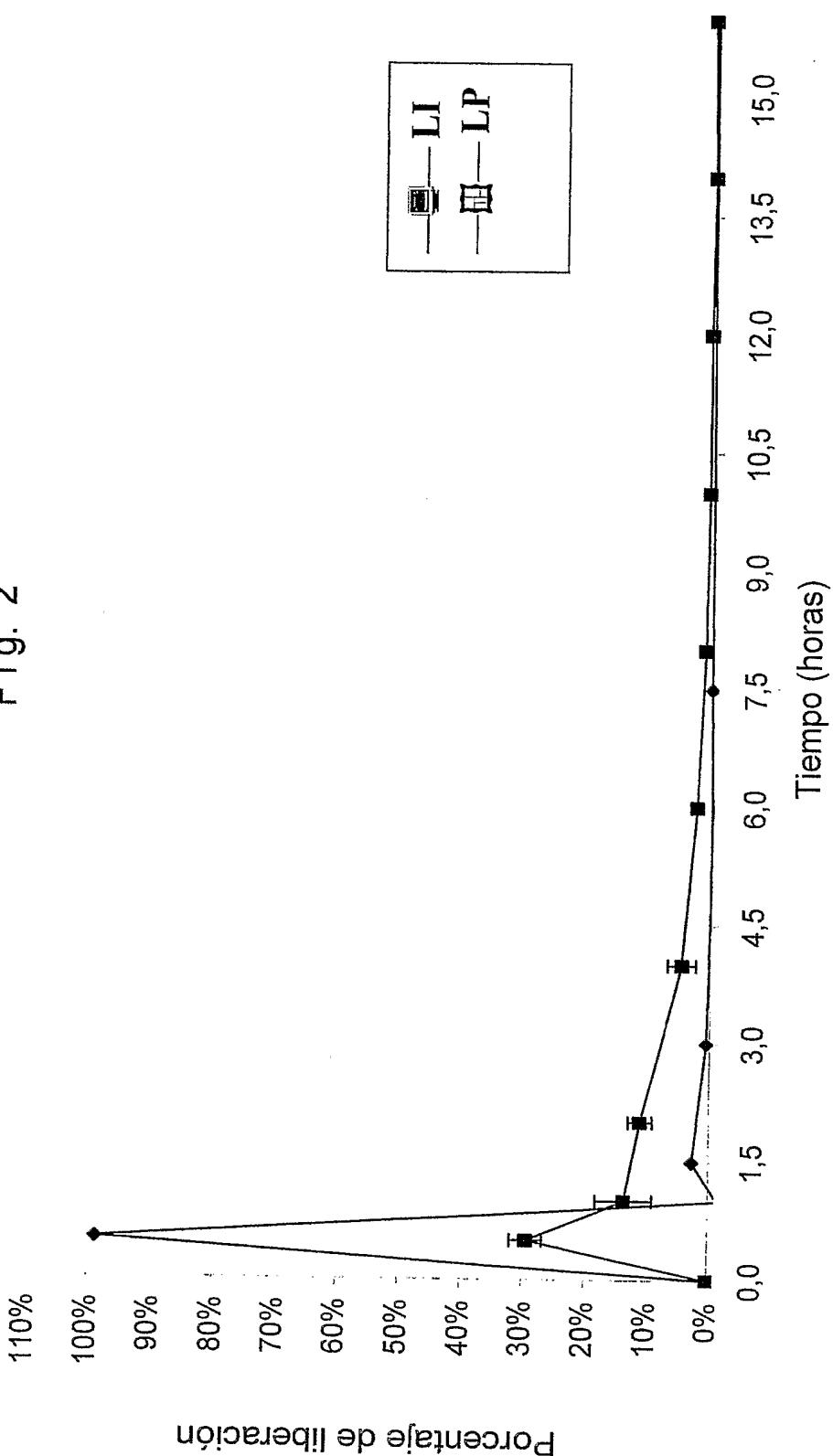


Fig. 3

